

**AMLODIPINE GENTISATE, METHOD FOR THE PREPARATION THEREOF AND
CONSTANT DRUG RELEASING PHARMACEUTICAL COMPOSITION**

Publication number: KR20040100696
Publication date: 2004-12-02
Inventor: BAEK NAM JUN; KIM DONG HWAN; KIM JEONG HUN;
KIM SU EON; KWON JONG WON; LEE JAE GEOL;
LEE JONG JIN; PARK SEONG JIN
Applicant: DONG A PHARM CO LTD
Classification:
- **international:** C07D211/70; C07D211/00; (IPC1-7): C07D211/70
- **European:**
Application number: KR20030033116 20030523
Priority number(s): KR20030033116 20030523

[Report a data error here](#)

Abstract of KR20040100696

PURPOSE: Amlodipine gentisate and a method for the preparation thereof are provided, which is stable by using nontoxic substance such as gentisic acid, and which amlodipine gentisate is constantly released regardless of pH and stomach movement, so that it can be useful for treatment of heart disease or hypertension of a patient having stomach disorder. **CONSTITUTION:** The amlodipine gentisate represented by formula (1) is provided. The method for preparing the amlodipine gentisate of formula (1) comprises amlodipine base of formula (2) with gentisic acid of formula (3) in organic solvent. A pharmaceutical composition for treating heart disease or hypertension contains the amlodipine gentisate of formula (1) as an effective component.

.....
Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.⁷
C07D 211/70

(11) 공개번호 10- 2004- 0100696
(43) 공개일자 2004년12월02일

(21) 출원번호 10- 2003- 0033116
(22) 출원일자 2003년05월23일

(71) 출원인 동아제약주식회사
서울 동대문구 용두2동 252번지

(72) 발명자 권중원
서울특별시서초구서초4동삼풍아파트21동407호

이재걸
경기도수원시팔달구매탄2동한국1차아파트102- 701

김정훈
경기도용인시이동면천리동아아파트101동1508호

김동한
경기도용인시기흥읍상갈리상갈주공4단지401- 1201호

김수언
경기도용인시기흥읍구갈리364- 6304호

이종진
경기도용인시수지읍풍덕천동신정마을현대성우아파트812동1005호

박성진
서울특별시관악구봉천11동196- 185

백남준
인천광역시중구관동3가건흥아파트101호

이재걸
경기도수원시팔달구매탄2동한국1차아파트102- 701

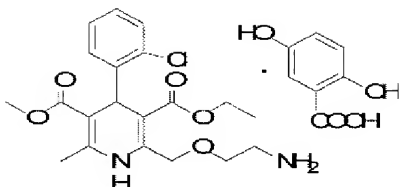
(74) 대리인 노재철

심사청구 : 있음

(54) 신규한 암로디핀 젠티세이트 염, 그의 제조방법 및 그의약제학적 조성

요약

본 발명은 다음 화학식 1의 신규한 암로디핀의 젠티세이트 염, 그의 제조방법 및 그의 약제학적 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 결정성 염인 암로디핀 젠티세이트 염은 제조과정 중 작업자 환경 및 독성면에서 암로디핀 베실레이트 염에 비해 안전성이 확보된 제조방법을 제공하며, 그의 다양한 약제학적 제형은 용출률이 우수하여 기존의 암로디핀 염 및 기존 제제에 비하여, 위장관 운동 기능이 저하되거나 기타 위장관 질병을 동반한 고혈압 환자에 있어서 항상 일정한 약리 효과를 나타낼 수 있는 심혈관계 질환 및 고혈압 치료제로서 기대된다.



[화학식 1]

대표도

도 1

색인어

암로디핀, 젠티식산, 암로디핀 젠티세이트, 심혈관계 질환, 고혈압

명세서

도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명의 암로디핀 젠티세이트 염의 X- 선 회절분석 데이터이다.

도 2는 본 발명의 암로디핀 젠티세이트 염의 핵자기공명 분광 데이터이다.

도 3은 본 발명의 암로디핀 젠티세이트 염의 적외선 분광 데이터이다.

도 4는 본 발명의 암로디핀 젠티세이트 염 정제 및 암로디핀 베실레이트 염 정제의 pH 2.0, 75 rpm에서의 용출 프로 필이다.

도 5는 본 발명의 암로디핀 젠티세이트 염 정제 및 암로디핀 베실레이트 염 정제의 pH 6.8, 75 rpm에서의 용출 프로 필이다.

도 6은 본 발명의 암로디핀 젠티세이트 염 정제 및 암로디핀 베실레이트 염 정제의 pH 6.8 (폴리소르베이트80 1% 함유), 75 rpm에서의 용출 프로 필이다.

도 7은 본 발명의 암로디핀 젠티세이트 염 연질캡셀제 및 암로디핀 베실레이트 염 정제의 pH 6.8, 75 rpm에서의 용 출 프로 필이다.

도 8은 본 발명의 암로디핀 젠티세이트 염 정제 및 암로디핀 베실레이트 염 정제의 pH 4.0, 50 rpm에서의 용출 프로 필이다.

도 9는 본 발명의 암로디핀 젠티세이트 염 및 암로디핀 베실레이트 염 정제의 pH 4.0 (폴리소르베이트80 1% 함유), 50 rpm에서의 용출 프로 필이다.

도 10은 본 발명의 암로디핀 젠티세이트 염 및 암로디핀 베실레이트 염 정제의 pH 6.8 (폴리소르베이트80 1% 함유), 50 rpm에서의 용출 프로 필이다.

도 11은 본 발명의 암로디핀 젠티세이트 염 연질캡셀제 및 암로디핀 베실레이트 염 정제의 pH 4.0, 50 rpm에서의 용 출 프로 필이다.

도 12는 본 발명의 암로디핀 젠티세이트 염 연질캡셀제 및 암로디핀 베실레이트 염 정제의 pH 6.8, 50 rpm에서의 용 출 프로 필이다.

도 13은 암로디핀 베실레이트 염 정제의 pH 6.8 (폴리소르베이트80 1% 함유)에서의 회전수에 따른 용출 프로필을 비교한 것이다.

도 14는 본 발명의 암로디핀 젠티세이트 염 정제의 pH 6.8 (폴리소르베이트 80 1% 함유)에서의 회전수에 따른 용출 프로필을 비교한 것이다.

도 15는 본 발명의 암로디핀 젠티세이트 염 연질캡셀제의 pH 6.8에서의 회전수에 따른 용출 프로필을 비교한 것이다.

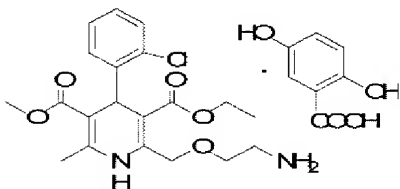
발명의 상세한 설명

발명의 목적

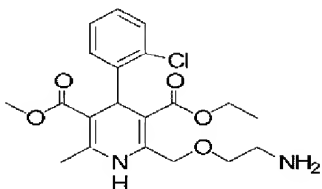
발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 생체이용률의 향상 개선이 기대되는 신규한 암로디핀의 약제학적인 염, 그의 제조방법 및 그의 약제학적 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 용출률이 뛰어나 생체이용률의 향상 개선이 기대되는 하기 화학식 1의 신규한 암로디핀 젠티세이트 염에 관한 것이며, 또한 하기 화학식 2의 암로디핀 화합물과 하기 화학식 3의 젠티식산을 유기용매하에서 반응시켜 하기 화학식 1의 신규한 결정성 암로디핀 젠티세이트 염을 제조하는 방법 및 하기 화학식 1의 암로디핀 젠티세이트 염을 유효 성분으로 함유하고 다양한 제형을 갖는 심혈관계 질환이나 고혈압 치료용 약제학적 조성물에 관한 것이다.

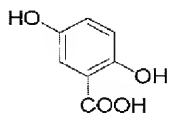
[화학식 1]



[화학식 2]



[화학식 3]



상기 화학식 2로 표시되는 암로디핀(3- 에틸- 5- 메틸- 2- (2- 아미노에톡시메틸)- 4- (2- 클로로페닐)- 1,4- 디하이드로- 6- 메틸- 3,5- 피리딘디카르복실레이트)은 인체 내에서 장기간 작용하는 칼슘 채널 차단제로서 심혈관계 질환 및 고혈압 치료에 유용한 물질이다.

일반적으로 고혈압 질환은 혈압을 정상적으로 유지하기 위해 적절한 예방과 치료를 동시에 필요로 하며 평상시 고혈압 치료제를 꾸준히 복용해야 하는 질환이다. 그러므로 고혈압 환자에게 투여하는 약물은 연령 및 기타의 질병에 상관없이 항상 일정한 약리효과를 나타내는 것이 중요하다.

그런데 고혈압 환자는 주로 중년 이후의 노인층으로 구성되어 있어, 위장 운동 기능이 약하며, 다른 질병을 동반하는 경우가 많고, 또한, 저산중이나 무산중 질환환자 또는 위장관 절제술을 받은 환자 등 위장 운동기능에 장애가 있는 고혈압 환자에게 고혈압 치료용 약물을 투여 할 경우에는 약물의 흡수가 정상인에 비해 현저히 떨어지게 되어 약물을 투여하더라도 그에 따라 생체이용률에 대한 개인 간의 편차 때문에 약물의 투여용량을 설정하기가 매우 어렵다.

일반적으로 약물을 경구 투여하였을 때, 약물의 위장관 흡수가 증가함에 따라 약효의 발현 강도 및 생체이용률이 함께 증가하며, 생체 내 흡수 과정 중 위장관에서의 약물 용출률이 율속 단계가 될 수 있다. 즉, 위장관에 이상이 발생하여 운동 기능이 저하되거나 위장 내 pH가 증가하면, 대부분 약물들은 용출률이 떨어지기 때문에 흡수가 낮아지고 그에 따른 약효의 발현 및 생체이용률이 감소할 뿐 만 아니라, 환자 개인 간의 편차도 증가한다.

특히, 고혈압 환자 중 대부분을 차지하는 노인 환자들은 신체 기능이 저하되어 약물의 흡수가 불량하기 때문에 고혈압 치료제는 어떠한 조건에서도 항상 일정한 용출률을 나타내어 흡수율 및 생체이용률의 편차를 줄이는 것이 필요하다.

그러므로 고혈압 치료제는 위장관의 운동 기능이나 pH환경에 상관없이 일정한 용출률을 나타내도록 하면 흡수율의 변동을 줄일 수 있고 그에 따른 개인 간의 생체이용률 편차를 감소시킬 수 있어 제제 설계에 있어서 용출률이 주요 과제가 된다.

현재 고혈압 치료제로 널리 사용되고 있는 암로디핀은 무정형을 가질 뿐만 아니라 화합물의 안정성이 떨어지는 단점이 있기 때문에 약제학적으로 허용가능한 산과 염의 형태로 제조되어 투여되고 있다.

유럽 특허원 공개공보 제89167호에는 암로디핀의 약제학적으로 허용가능한 염으로 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 인산염 또는 산인산염, 아세테이트, 말레이트, 푸마레이트, 락테이트, 타르트레이트, 시트레이트 및 글루코네이트 염이 제시되어 있으나, 이들 염 중에서 가장 바람직한 약제학적 형태로 제시되고 있는 말레이트 염에서조차 용해도는 매우 높으나 수주일 후에 수용액내에서 분해되는 문제점이 있다.

대한민국 특허공고공보 제1995- 0007228호에는 암로디핀의 벤젠설포네이트 염 (이하 '베실레이트 염'이라 약칭함)이 제시되어 있으며, 공지된 암로디핀의 다른 염에 비해 다수의 장점을 지니고 있어, 우수한 제형 특성을 갖는 약제학적 제형의 제조에 적합한 것으로 알려져 있다.

그러나, 암로디핀 베실레이트 염은 위액(pH 1.2)과 같은 산성 조건에서는 용해도 및 용출률이 높지만, pH가 올라갈수록(장액 (pH 6.8)) 용해도 및 용출률이 떨어지는 경향이 있고(도 4 및 도 5 참조), 용출시험 시 회전수가 작아지면 용출률이 낮아지므로(도 11 및 도 13 참조), 위장 절제술을 받은 고혈압 환자, 저산중/무산중 고혈압 환자 또는 위장관 운동 기능이 저하된 고혈압 환자 등이 복용하면 용출률 및 생체이용률이 낮아지는 문제점이 있다.

또한 암로디핀 베실레이트 염은 제조시 피부 및 눈에 대한 부식성과 흡입에 의한 호흡기 독성이 문제되는 벤젠설포산을 사용하기 때문에(미국독성평가프로그램, U.S. National Toxicology Program, <http://ntp-server.niehs.nih.gov/>) 합성공정 중 작업자 및 환경 독성면에서 안전성 문제가 제기되어 왔다.

이러한 독성을 경감하고자 대한민국 특허공개 제2002- 0076561호에는 벤젠설포산대신 캄포설포산을 사용한 예가 제시되어 있으나, 위장 운동 기능이 저하된 경우에도 일정한 용출률 보인다는 실험적인 증거는 제시하고 있지 못하다.

따라서, 위장 운동 기능이 저하된 고혈압 환자나 저산중/무산중 또는 위장관 절제술을 받은 고혈압 환자에 있어서 일정한 유효량을 투여하더라도 정상인과 동등한 고혈압 치료효과를 나타낼 수 있고, 또한 제조공정 중에 작업자 및 환경 독성면에서 안전성이 확보되는 고혈압 치료제가 절실히 요구되고 있다.

이에 본 발명자들은 상기 문제점들을 해결하기 위하여 오랫동안 연구한 결과, 비교적 독성이 낮은 2,5- 디하이드록시벤조산(이하 '젠티식산'이라 약칭함)을 이용하여 제조된 신규한 암로디핀의 2,5- 디하이드록시벤조에이트 염(이하 '젠티세이트 염'이라 약칭함)은 제조공정 중에 작업자 및 환경 독성면에서 안전성이 확보되며, 용출시험에서 회전수 및 pH변동에 상관없이 거의 일정한 용출률을 나타내는 것임을 확인하고, 암로디핀 젠티세이트 염을 유효성분으로 함유하는 약제학적 제형 설계를 정제에 국한시키지 않고, 연질캡셀제 등으로 제조하여 위장관 pH 전영역에서 동일한 용출패턴을 나타내도록 함으로써 본 발명을 완성하게 되었다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

따라서 본 발명은 위장 운동 기능이 저하된 노인 등의 고혈압 환자나 저산증/무산증 또는 위장관 절제술을 받은 고혈압 환자에 있어서도 일정한 유효량으로 정상인과 동등한 고혈압 치료효과를 나타낼 수 있고, 제조공정 중에 작업자 및 환경 독성면에서 안전성이 확보되는 결정성의 신규한 암로디핀의 젠티세이트 염, 그의 제조방법 및 그의 약제학적 제형을 제공하는 것을 목적으로 한다.

발명의 구성 및 작용

상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 위장관의 운동기능이나 pH변동에 상관없이 거의 일정한 용출률을 나타낼 수 있는 신규한 암로디핀 젠티세이트 염을 제공한다.

또한, 본 발명은 비교적 독성이 낮은 젠티식산을 필수적으로 이용함으로써 제조공정 중에 작업자 및 환경 독성면에서 안전성이 확보되는 암로디핀의 신규 결정성 산부가염의 제조방법을 제공한다.

아울러, 본 발명은 위장 운동 기능이 저하된 노인 등의 고혈압 환자나 저산증/무산증 또는 위장관 절제술을 받은 고혈압 환자에게 일정한 유효량을 투여하였을 때 정상인과 동등한 약리효과를 나타낼 수 있는 암로디핀 젠티세이트 염을 유효성분으로 하는 다양한 약제학적 제형의 심혈관계 질환 및 고혈압 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

이하 본 발명을 상세히 설명한다.

다음의 공정에 따라 암로디핀 젠티세이트 염을 제조할 수 있다.

먼저 유기용매에 암로디핀과 젠티식산을 각각 용해시킨 후 암로디핀 용액에 젠티식산 용액을 첨가하여 혼합물을 제조하고 상기 혼합물을 교반하여 얻은 고체를 여과, 세척 및 건조시켜 결정성 산부가염을 얻는다.

상기 유기용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 아세토니트릴 또는 이들의 물과의 혼합용액 중에서 선택되며, 특히 에탄올을 용매로 사용하는 경우에는 결정화를 효율적으로 촉진하기 위하여 반응액 내 암로디핀의 농도는 에탄올의 5 내지 20 중량% 사용하는 것이 바람직하고, 에탄올의 10 내지 15 중량% 사용하는 것이 더욱 바람직하다. 젠티식산은 바람직하게는 암로디핀에 대해 0.1 내지 5.0 당량, 더욱 바람직하게는 1.0 내지 1.2 당량 사용될 수 있다.

본 발명의 암로디핀 염 제조에 사용한 젠티식산은 고미건위생약재인 용담(*Gentiana Scabarae Radix*)의 성분 중 하나이며(생약학연구회, 현대생약학, 학 창사, 1995), 젠티식산은 미국독성평가프로그램(U.S. National Toxicology Program)과 문헌(<http://ntp-server.niehs.nih.gov/>, P. H. Stahl, C. G. Wermuth (Eds.), Handbook of Pharmaceutical Salts, WILEY- VCH, 2002)에 의한 급성독성 비교한 하기 표로부터 동일종인 랫드에서의 경구 및 복강투여 반수 치사량은 벤젠설폰산에 비해 3배이상 안전성이 높은 것으로 나타났으며, 일반적으로 복강투여시 독성증상이 더욱 강하게 나타난다는 점을 감안하면 기존에 사용된 벤젠설폰산에 비해 비교적 독성이 낮은 안전한 물질임을 알 수 있다.

시험조건	벤젠설폰산 CAS No. 98- 11- 3	젠티식산 CAS No. 490- 79- 9
랫드 경구 LD ₅₀ (mg/kg)	890	-
랫드 복강 LD ₅₀ (mg/kg)	-	3,000
마우스 경구 LD ₅₀ (mg/kg)	-	4,500
마우스 정맥 LD ₅₀ (mg/kg)	-	374
야생조류 경구 LD ₅₀ (mg/kg)	75	-

그러므로 본 발명은 비교적 독성이 낮은 젠티식산을 필수적으로 이용함으로써 제조공정 중에 작업자 및 환경 독성면에서 안전성이 확보되는 암로디핀의 신규 결정성 산부가염의 제조할 수 있다.

본 발명에 의해 제조된 화학식 1의 암로디핀 젠티세이트 염은 X- 선 회절분석을 통하여 결정형태를 갖는 결정성 산부가염이라는 것(도 1 참조)과 NMR 스펙트럼 분석을 통하여 그 구조를 정성적으로 확인할 수 있다.

본 발명은 암로디핀 젠티세이트 염의 약제학적인 제형을 정제에 국한시키지 않고 다양화하여 특히, 연질캡셀제의 제제화로 pH 변동에 따른 용출률을 거의 일정하게 할 수 있다.

실제로 암로디핀 베실레이트 염 정제의 생체이용률은 64 ~ 90 %로 개체 간 편차가 큰 것으로 알려져 있지만, 본 발명의 암로디핀 젠티세이트 염 및 그의 약제학적인 제제는 위장관 전 pH영역에서 위장 운동 기능에 상관없이 거의 일정한 용출률을 나타내어 생체이용률의 개체 간 편차를 감소시킬 수 있다.

따라서, 본 발명의 암로디핀 젠티세이트 염 및 그의 약제학적인 제제는 위장 운동 기능이 저하된 고혈압 환자, 위장관 절제술을 받은 고혈압 환자, 및 저산중/무산중 고혈압 환자 등에 있어서도 일정한 유효량의 투여로 정상인과 동등한 고혈압 치료효과를 나타낼 수 있다.

다음 실시예는 본 발명을 구체화하지만, 본 발명이 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

<실시예 1> 암로디핀 젠티세이트 염의 제조

암로디핀 염기 8.18 g (0.02 몰)이 용해된 50 ml의 에탄올 용액에 젠티식산 3.39 g (0.022 몰)이 용해된 10 ml의 에탄올 용액을 서서히 가한다. 이 혼합액을 실온에서 4시간 동안 교반한 후 생성된 미색의 고체를 여과시키고, 25 ml의 에탄올과 10 ml의 차가운 메탄올로 세척한 후, 진공 하에 50도에서 건조시켜 미색 결정의 수득물 9.9 g (87.9 %)을 얻었다.

m.p.: 162 ~ 166도

¹H NMR (400MHz, DMSO- *d*₆) (ppm): 8.48(b, 1H), 8.42(s, 1H), 8.03(br, 3H), 7.32~7.08(m, 5H), 6.58(d, 1H), 6.43(d, 1H), 5.28(s, 1H), 4.71~4.54(d.d., 2H), 3.95(q, 2H), 3.65(m, 2H), 3.49(s, 3H), 3.08(m, 2H), 2.29(s, 3H), 1.09(t, 3H).

I.R. (KBr): 3374, 3148, 2990, 2947, 2901, 1669, 1668, 1644, 1482, 1246, 1209, 1111, 1041, 837, 781, 757 cm⁻¹.

<실시예 2> 암로디핀 젠티세이트 염 정제의 제조

하기 표 1에 나타난 바와 같이, 각각의 구성성분과 함량으로 정제를 제조하였다. 구체적으로, 암로디핀 젠티세이트 염을 80 메쉬로 사과한 후 부형제, 붕해제 및 활택제를 혼합하여 직타법으로 타정하였다.

[표 1]

구 성 성 분	함량 (mg/정)	비 고
암로디핀 젠티세이트 염	6.885	암로디핀으로서 5 mg/정
무구인산수소칼슘	63	
미결정질 셀룰로스	124.115	Avicel PH101
크로스카멜로스 소듐	4	Primellose
스테아린산 마그네슘	2	
정제 중량	200 mg/정	

<실시예 3> 암로디핀 젠티세이트 염 연질캡셀제의 제조

하기 표 2에 나타난 바와 같이, 각각의 구성성분과 함량으로 연질캡셀제를 제조하였다. 구체적으로, 폴리소르베이트80, 프로필렌카보네이트 및 폴리에틸렌글리콜400- 프로필렌글리콜(100:4)혼합액을 혼합한 후 100도 수욕 상에서 암로디핀 젠티세이트 염 및 폴록사머407을 가하여 혼합한 후 내용물을 제조하고, 통상적인 방법으로 연질캡셀을 제조하였다.

[표 2]

구 성 성 분	함량 (mg/정)	비 고
암로디핀 젠티세이트 염	6.885	암로디핀으로서 5 mg/정

폴리소르베이트 80	5	Avicel PH101
프로필렌카보네이트	3	Primellose
폴리에틸렌400/ 프로필렌글리콜 혼합액	6	PEG400 : PG= 100 : 4
폴록사머407	3	
연질캡셀제 중량	23.885 mg/캡셀	

<실험예 1> 용해도 시험

일반적으로 약물이 경구로 인체에 투여될 경우, 소화기내에서 1 mg/ml 이상의 용해도를 유지해야 약물의 흡수에 유리하다. 또한 용해시 혈액의 pH (pH 7.4)에 근접하는 pH를 갖는 용액을 제공하는 염이 생체 내에서 쉽게 혼화 가능하다. 이에 따라 실시예 1에서 제조된 본 발명의 암로디핀 젠티세이트 염의 용해도와 포화시 pH를 측정하여 기존의 암로디핀 베실레이트 염과 비교하였다.

실험방법은 대한약전(제 7개정)에 수록된 방법에 따라 용해도를 측정하였다.

각각의 화합물을 종류수에 포화 되도록 용해시킨 후, 상등액을 액체 크로마토그래피로 분석하여 용해도를 측정하였다. 그 결과는 표 3에 나타내었다.

[표 3]

염	용해도 (mg/ml)	포화시 pH
암로디핀 젠티세이트	2.02	5.89
암로디핀 베실레이트	2.14	5.44

용해도 및 포화시 pH를 측정한 결과, 암로디핀 젠티세이트와 암로디핀 베실레이트 모두 약 2 mg/ml 이상의 용해도를 나타내었다. 이는 암로디핀 젠티세이트(분자량: 563.01)와 암로디핀 베실레이트(분자량: 559.06)의 분자량을 고려할 때, 두 염의 용해도는 거의 동등하다고 판단된다. 또한, 포화시 pH는 두 염에서 유사하였다.

<실험예 2> 암로디핀 젠티세이트의 경구투여 급성독성 조사

암로디핀 베실레이트 염과 암로디핀 젠티세이트 염을 1% 카복시메틸셀룰로오즈액에 현탁하여 6주령의 수컷 ICR 마우스에 단위체중당 10 mg/kg ~ 50 mg/kg을 임상투여경로인 경구로 투여하여 급성독성을 조사하였다. 마우스는 투여 전날 하루밤 절식시킨 후 경구투여용 주사침을 이용하여 위내에 직접 투여하여 2주일간 매일 1회이상 관찰하였다. 그 결과 통계적으로 유의하지는 않으나 (p=0.24, Fisher's exact test) 암로디핀 젠티세이트 염의 반수치사량(44.95 mg/kg)이 암로디핀 베실레이트 염의 반수치사량(31.45 mg/kg) 보다 높게 나타나 안전성이 동등이상으로 개선된 것으로 판단된다.

<실험예 3> 용출 시험 평가 1

상기 실시예 2의 암로디핀 젠티세이트 염 정제와 기존의 암로디핀 베실레이트 염 정제의 각 pH 조건 하에서의 용출률을 비교하기 위하여 하기와 같이 용출 시험 평가를 수행하였다

<실험 방법>

각각의 제제 6정씩을 가지고, 용출액 500 ml에서 다음의 조건으로 용출 시험 을 수행하여 10, 20, 30, 60분의 시료를 채취하였다. 채취한 시료를 원심분리하여 분석 시료를 얻은 후 고속크로마토그래프 (HPLC)를 사용하여 암로디핀을 분석하였다.

용출액 : pH 2.0, pH 6.8, pH 6.8 + 폴리소르베이트80 (1%)

용출액 온도 : 37 도

회전수 : 75 rpm

- HPLC 조건 -

컬럼 : Inertsil ODS- 2 (4.6 × 150 mm)

이동상 : 에탄올 : 0.03 M 인산이수소칼륨액 = 6 : 4

검출기 : 자외부출광광도계 (237 nm)

유속 : 1.5 Ml/min

각 pH조건에서 두 제제에 대한 암로디핀의 용출률/시간 데이터를 구하고, 이에 대한 용출 프로필을 도 4, 도 5 및 도 6에 나타내었다.

도 4, 도 5 및 도 6에서 보는 바와 같이, 암로디핀 염은 pH 2.0과 같은 산성 조건에서는 용출률이 높지만, pH가 6.8로 올라 갈수록 용출률이 떨어진다. 또한, 생체 내의 계면활성제를 함유한 장액의 환경을 반영하기 위해서 pH 6.8액에 계면활성제인 폴리소르베이트 80을 1% 가하면 두 제제 모두 용출률이 상승한다. 이 결과에서 알 수 있듯이, 암로디핀 은 위장 내의 pH가 상승하면 용출률이 떨어져서 생체이용률이 낮아지고, 계면활성제에 의해 높은 pH에서 용출률이 상승될 수 있다.

<실험에 4> 용출 시험 평가 2

상기 실시예 3의 암로디핀 젠티세이트 염 연질캡셀제와 기존의 암로디핀 베실레이트 염 정제의 높은 pH 조건 하에서의 용출률을 비교하기 위하여 하기와 같이 용출 시험 평가를 수행하였다

<실험 방법>

각각의 제제 6개씩을 가지고, 용출액 500 ml에서 다음의 조건으로 용출 시험을 수행하여 상기 실험에 3과 동일한 방법으로 암로디핀을 분석하였다.

용출액 : pH 6.8

용출액 온도 : 37 도

회전수 : 7 5 rpm

두 제제에 대한 암로디핀의 용출률/시간 데이터를 구하고, 이에 대한 용출 프로필을 도 7에 나타내었다.

도 7에서 보는 바와 같이, 높은 pH (pH 6.8) 조건 하에서 암로디핀 젠티세이트 염 연질캡셀제는 암로디핀 베실레이트 염 정제 보다 용출률이 우수하였다. 이 결과에서 알 수 있듯이, 암로디핀 젠티세이트 염 연질캡셀제는 pH의 영향을 거의 받지 않고 일정한 용출률을 나타낼 수 있다. 따라서, 위장 내의 pH 변동에 상관없이 일정한 용출률을 나타내어 위내 pH가 높은 저산증/무산증 환자 또는 위장관 절제술을 받은 고혈압 환자 등에서 생체이용률을 높일 수 있고, 환자 개인 간의 편차를 줄일 수 있다.

<실험에 5> 용출 시험 평가 3

상기 실시예 2의 암로디핀 젠티세이트 염 정제와 기존의 암로디핀 베실레이트 염 정제의 낮은 회전수(50 rpm) 조건 하에서의 용출률을 비교하기 위하여 하기와 같이 용출 시험 평가를 수행하였다

<실험 방법>

각각의 제제 6정씩을 가지고, 용출액 500 ml에서 다음의 조건으로 용출 시험을 수행하여 상기 실험에 3과 동일한 방법으로 암로디핀을 분석하였다.

용출액 : pH 4.0, pH 4.0 + 폴리소르베이트80 (1%), pH 6.8 + 폴리소르베이트80 (1%)

용출액 온도 : 37 도

회전수 : 50 rpm

두 제제에 대한 암로디핀의 용출률/시간 데이터를 구하고, 이에 대한 용출 프로필을 도 8, 도 9, 도 10, 도 13 및 도 14에 나타내었다.

도 8, 도 9, 도 10, 도 13 및 도 14에서 보는 바와 같이, 낮은 회전수 (50 rpm) 조건 하에서 암로디핀 젠티세이트 염 정제는 암로디핀 베실레이트 염 정제 보다 용출률이 우수하였고, rpm간의 용출률 차이가 작았다. 이 결과에서 알 수 있듯이, 암로디핀 젠티세이트 염 정제는 회전수의 영향을 거의 받지 않고 일정한 용출률을 나타낼 수 있다. 따라서, 위장 운동 기능이 저하된 고혈압 환자 및 위장관 절제술을 받은 고혈압 환자 등에서 생체이용률을 높일 수 있고, 환자 개인 간의 편차를 줄일 수 있다.

<실험예 6> 용출 시험 평가 4

상기 실시예 3의 암로디핀 젠티세이트 염 연질캡셀제와 기존의 암로디핀 베실레이트 염 정제의 낮은 회전수 (50 rpm) 조건 하에서의 용출률을 비교하기 위하여 하기와 같이 용출 시험 평가를 수행하였다

<실험 방법>

각각의 제제 6개씩을 가지고, 용출액 500 ml에서 다음의 조건으로 용출 시험을 수행하여 상기 실험예 3과 동일한 방법으로 암로디핀을 분석하였다.

용출액 : pH 4.0, pH 6.8

용출액 온도 : 37 도

회전수 : 50 rpm

두 제제에 대한 암로디핀의 용출률/시간 데이터를 구하고, 이에 대한 용출 프로필을 도 11, 도 12 및 도 15에 나타내었다.

도 11, 도 12 및 도 15에서 보는 바와 같이, 낮은 회전수 (50 rpm) 조건 하에서 암로디핀 젠티세이트 염 연질캡셀제는 암로디핀 베실레이트 염 정제 보다 용출률이 우수하였고, rpm간의 용출률 차이가 거의 나타나지 않았다. 이 결과에서 알 수 있듯이, 암로디핀 젠티세이트 염 연질캡셀제는 회전수의 영향을 거의 받지 않고 일정한 용출률을 나타낼 수 있다. 따라서, 위장 운동 기능이 저하된 고혈압 환자 및 위장관 절제술을 받은 고혈압 환자 등에서 생체이용률을 높일 수 있고, 환자 개인 간의 편차를 줄일 수 있다.

또한, 실험예 5 및 6의 결과로 볼 때, 암로디핀 젠티세이트 염 연질캡셀제는 pH 및 회전수에 상관없이 거의 일정한 용출률을 나타내므로, 생체 내에서 위장관 전 pH영역에서 위장 운동 기능에 상관없이 일정한 용출률을 나타낼 수 있어 생체이용률이 상승하고 개체 간의 편차를 감소시킬 수 있는 우수한 제제이다.

<실험예 7> 위장관 운동장애 모델에서의 약물동태시험

암로디핀 베실레이트 염과 암로디핀 젠티세이트 염을 미주신경절단술을 실시한 10주령의 수컷 랫드에 단위체중당 10 mg/kg 용량으로 랫드용 마이크로 캡슐에 충전하여 경구투여하고 약물동태를 평가하였다(n=5). 랫드는 시험실시 7일전 미주신경절단술을 실시한 후 시험 당일에 마이크로 캡슐용 경구투여기(Natsume, Japan)를 이용하여 위내에 직접 투여하고 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 24시간에 혈액 0.5 ml을 취하여 약물동태를 평가하였다. 그 결과 (table 참조) 암로디핀 베실레이트 염을 투여한 정상랫드에서는 약물투여 5.6시간 후에 최고농도 40.6 ng/ml(AUC = 470 nghr/ml)에 도달하였으나, 미주신경 절단술을 실시한 랫드에서는 약물투여 8.4시간 후에 최고농도인 28.1 ng/ml(AUC = 352 ng hr/ml)에 도달하여 미주신경절단술을 실시한 경우 약물의 흡수가 지연될 뿐만 아니라 흡수율이 정상동물에 비해 70% 정도로서 통계학적으로 유의한 저하가 관찰되었다. 반면 암로디핀 젠티세이트 염을 투여한 정상랫드에서는 약물투여 5.2시간 후에 최고농도 42.8 ug/ml(AUC = 496 nghr/ml)에 도달하였고, 미주신경 절단술을 실시한 랫드에서는 약물투여 6시간후에 최고농도인 39.2 ug/ml(AUC = 462 nghr/ml)에 도달하여 미주신경절단술을 실시한 동물에서 흡수의 지연이 일부동물에서 관찰되었으나 흡수율은 거의 동등하게 나타났다. 이러한 결과는 앞서 기술한 용출시험에서 관찰된 결과와 일치하는 결과로, 미주신경이 단절되어 위의 운동성과 위산의 분비가 원활치 못한 동물에서 암로디핀 베실레이트 염의 용출률이 저하되어 나타나는 현상으로 판단된다. 반면 암로디핀 젠티세이트 염의 경우는 위산의 분비가 원활하지 못한 상태에서도 용출률이 저하되지 않아 혈중농도를 정상동물에서와 유사하게 유지시킬 수 있었다고

판단된다. 이러한 결과로 보아 암로디핀 젠티세이트 염은 위장 운동 기능이 저하된 고혈압 환자 및 위장 절제술을 받은 고혈압 환자, 저산중/무산중 고혈압 환자등에 있어서도 일정한 유효량을 투여하더라도 정상인과 동등한 고혈압 치료효과를 나타낼 수 있을 것으로 기대된다.

약물/항목	암로디핀 베실레이트 정상 랫드 미주신경절단 랫드		암로디핀 젠티세이트 정상 랫드 미주신경절단 랫드	
Cmax (ng/ml)	40.6	28.1 ^a	42.8	39.2
Tmax(hr)	5.6	8.4 ^a	5.2	6 ^b
AUC(nghr/ml)	470	352 ^a	496	462

a: 암로디핀 베실레이트 투여시 정상랫트에 비해 통계적 유의성이 관찰된 항목(Student t- test, P<0.05),

b: 암로디핀 젠티세이트 투여시 정상랫트에 비해 통계적 유의성이 관찰된 항목 (Student t- test, P<0.05)

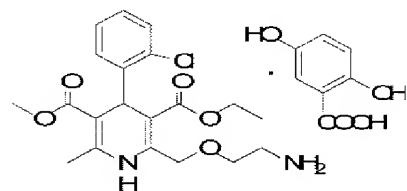
발명의 효과

본 발명의 제조방법에 의한 암로디핀 젠티세이트 염은 약제학적 제형의 제조에 적합한 결정성 산부가염이며, 벤젠설폰산을 사용하여 제조되는 암로디핀 베실레이트 염에 비하여 비교적 독성이 낮은 젠티식산을 사용하므로써 제조공정중에 작업자 및 환경 독성면에서 안전성이 확보되는 암로디핀의 신규 결정성 산부가염의 제조할 수 있고, 또한 pH 변동에 따른 용출률의 차이가 작고 회전수에 상관없이 거의 일정한 용출률을 나타내므로, 생체 내에서 위장관 전 pH영역에서 위장 운동 기능에 상관없이 거의 일정한 용출률을 나타낼 수 있어 생체이용률이 상승하고 개체 간의 편차를 감소시킬 수 있다. 따라서, 위장 운동 기능이 저하된 고혈압 환자, 위장관 절제술을 받은 고혈압 환자 또는 저산중/무산중 고혈압 환자 등에 있어서도 일정한 유효량을 투여로 정상인과 동등한 고혈압 치료효과를 나타낼 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

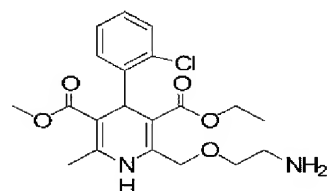
하기 화학식 1의 구조를 갖는 암로디핀 젠티세이트 염.



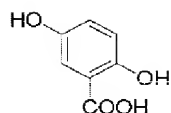
[화학식 1]

청구항 2.

하기 화학식 2의 암로디핀 염기와 하기 화학식 3의 젠티식산을 유기용매하에서 반응시켜 제 1항에 따른 암로디핀 젠티세이트 염을 제조하는 방법.



[화학식 2]



[화학식 3]

청구항 3.

제 1 항에 기재된 화학식 1의 암로디핀 젠티세이트 염을 유효성분으로 함유함을 특징으로 하는 심장질환이나 고혈압 치료용 약제학적 조성물.

청구항 4.

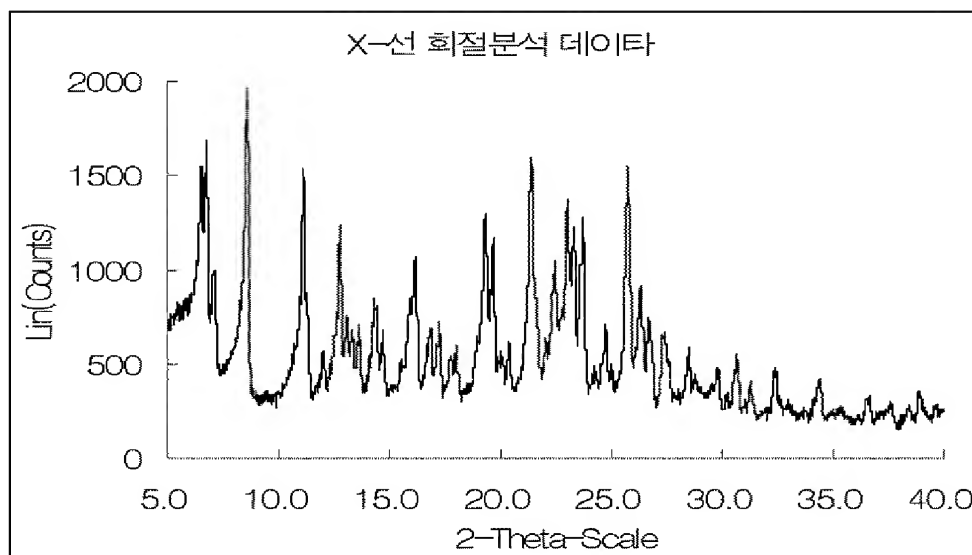
제 3 항에 있어서, 위장 운동 기능이 저하된 고혈압 환자, 위장관 절제술을 받은 고혈압 환자 또는 저산증/무산증 고혈압 환자에게 투여시에도 일정한 용출율이 기대되는 심장질환이나 고혈압 치료용 약제학적 조성물.

청구항 5.

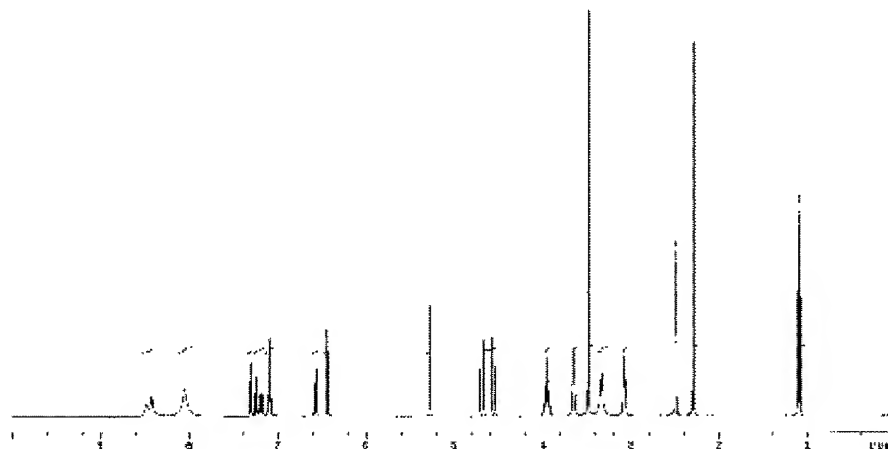
제3항에 있어서, 제제 형태가 정제, 경질캡셀제, 연질캡셀제, 과립제, 사세(Sachet)의 형태인 제제 중에서 선택되는 심장질환이나 고혈압 치료용 약제학적 조성물.

도면

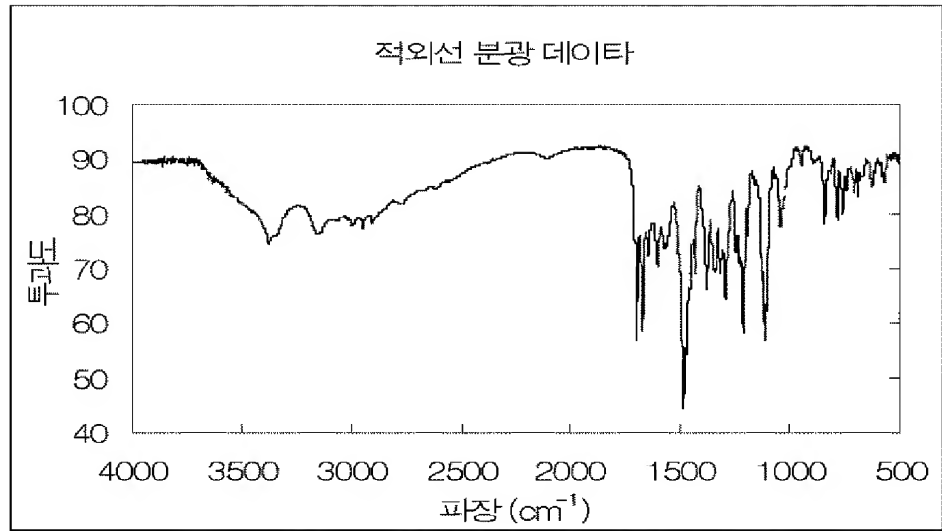
도면1



도면2

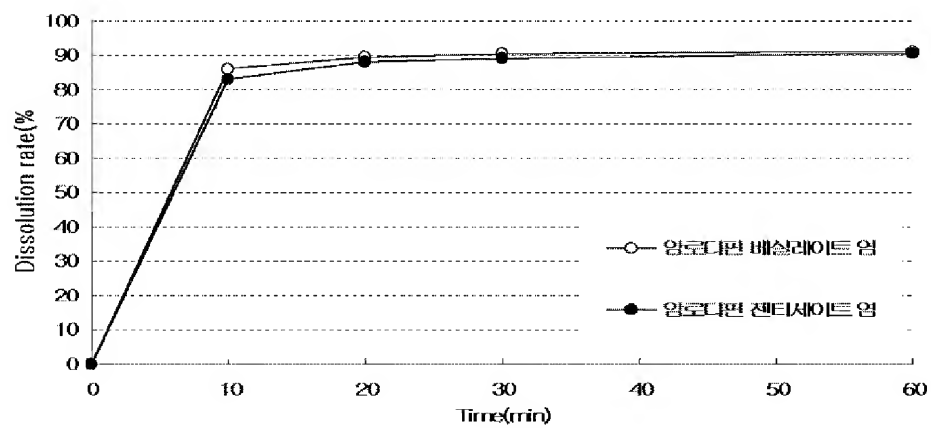


도면3



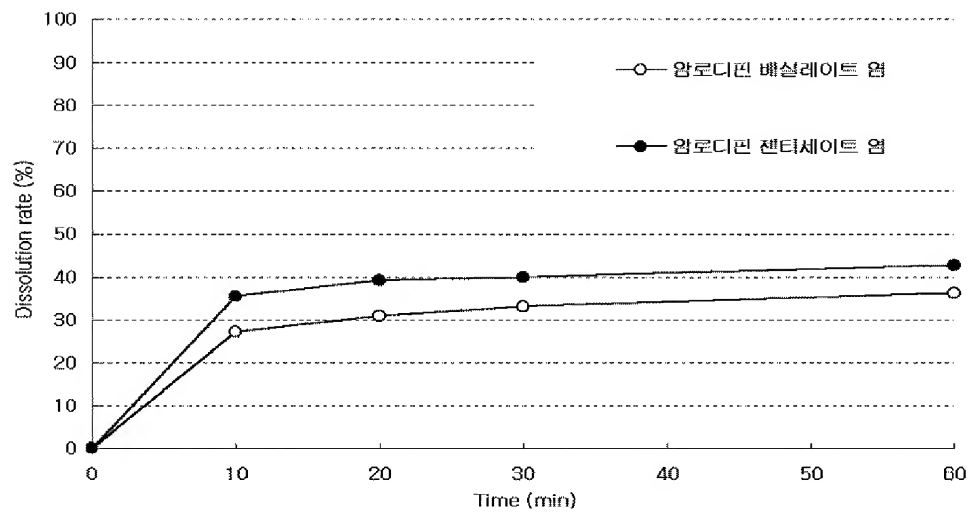
도면4

pH2.0



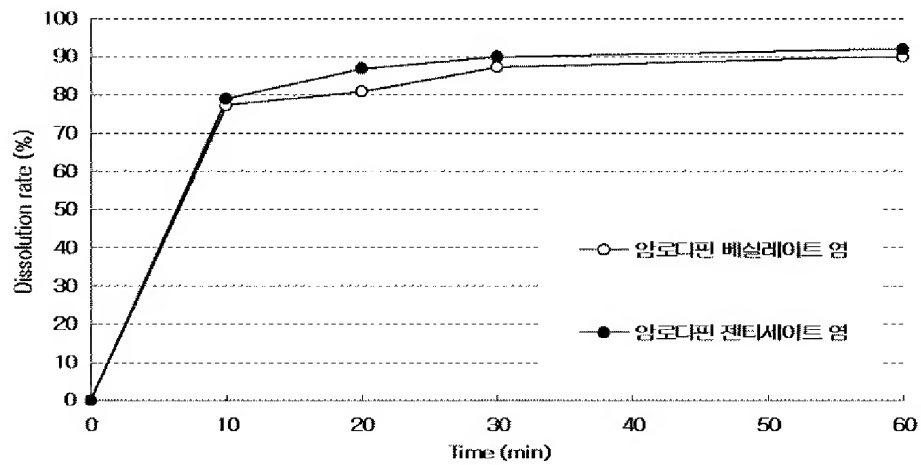
도면5

pH 6.8



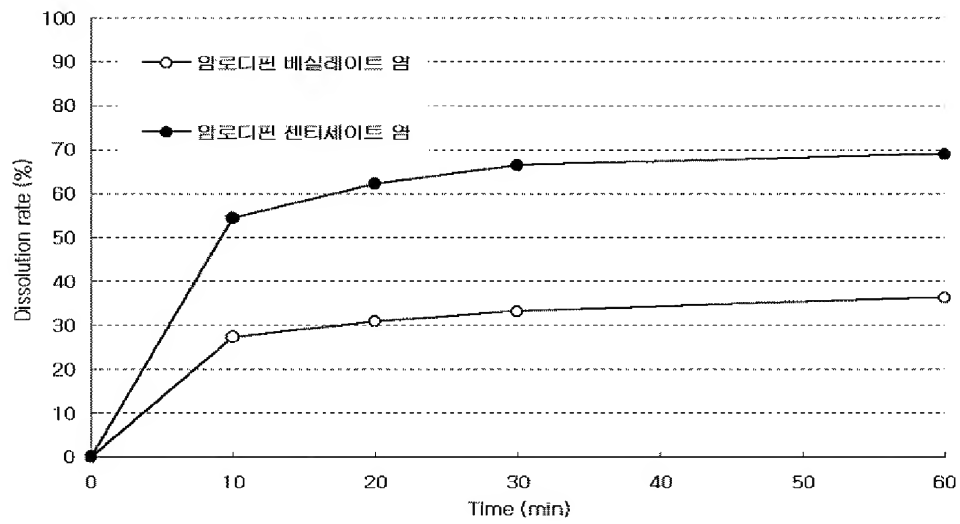
도면6

pH 6.8 + 폴리소르베이트80 1%



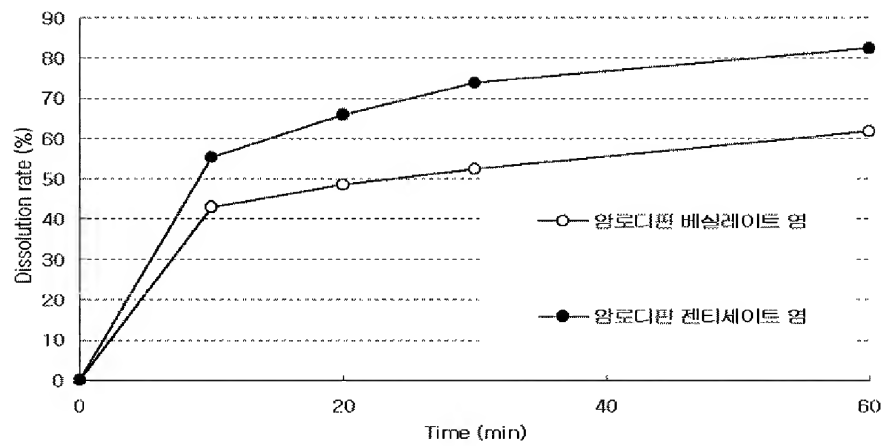
도면7

pH 6.8



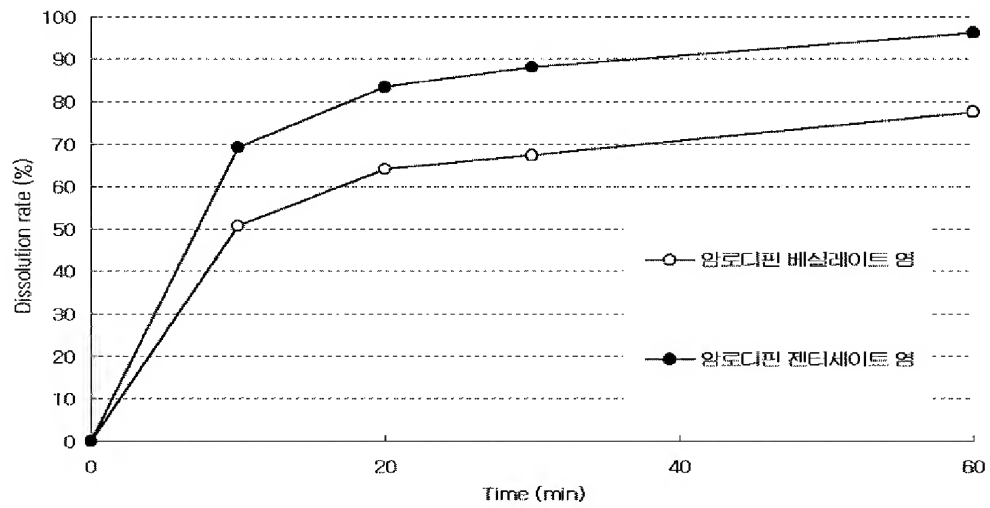
도면8

pH 4.0 (50 rpm)



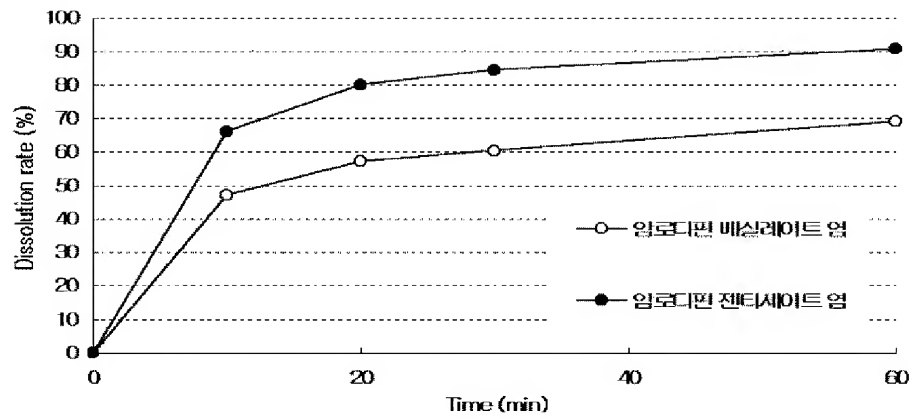
도면9

pH 4.0 + 폴리소르베이트80 1% (50 rpm)



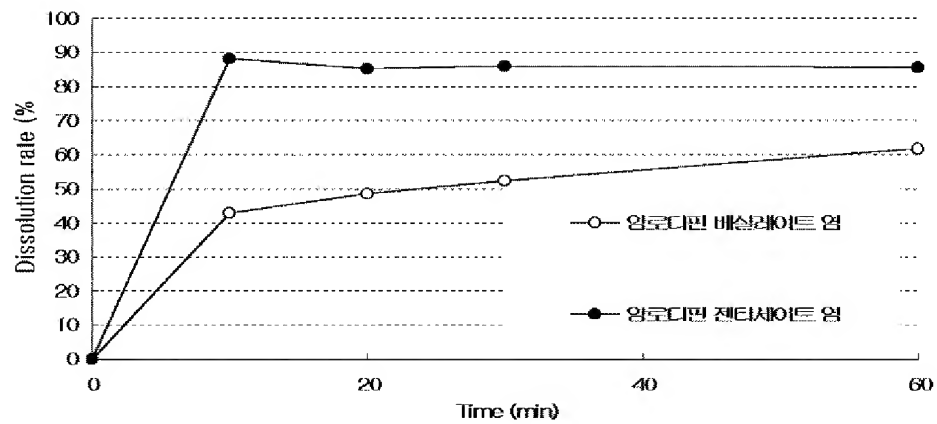
도면10

pH 6.8 + 폴리소르베이트80 1% (50 rpm)



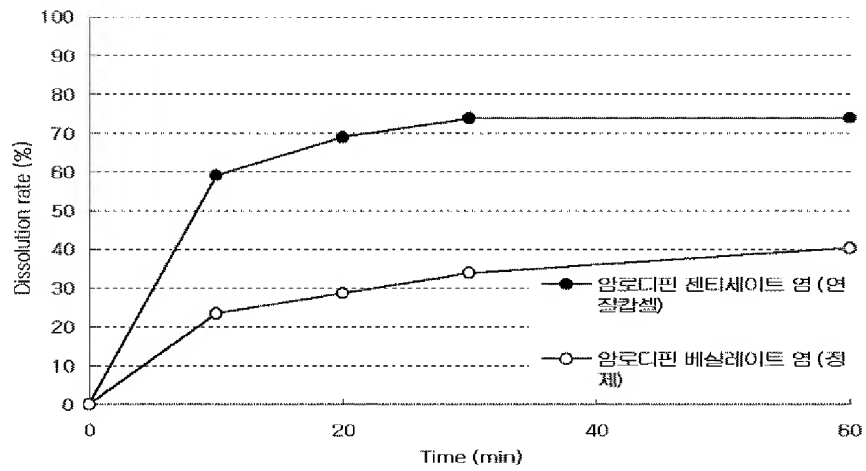
도면11

pH 4.0 (50 rpm)



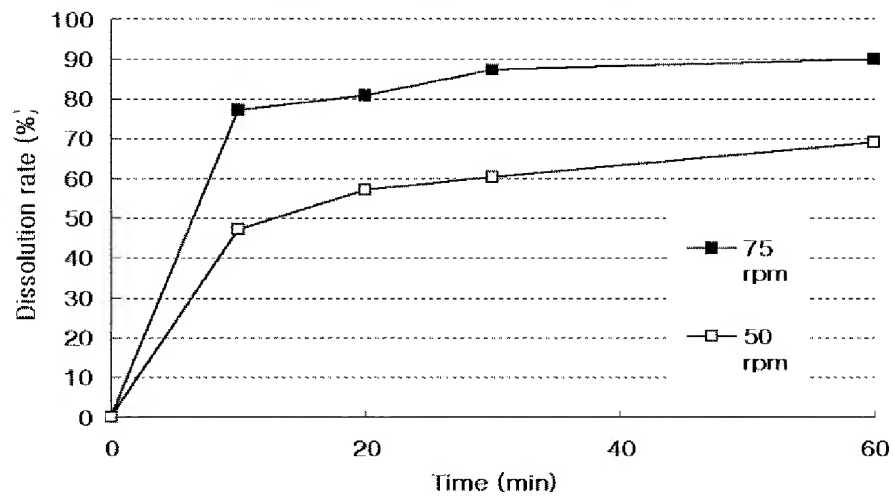
도면12

pH 6.8 (50 rpm)

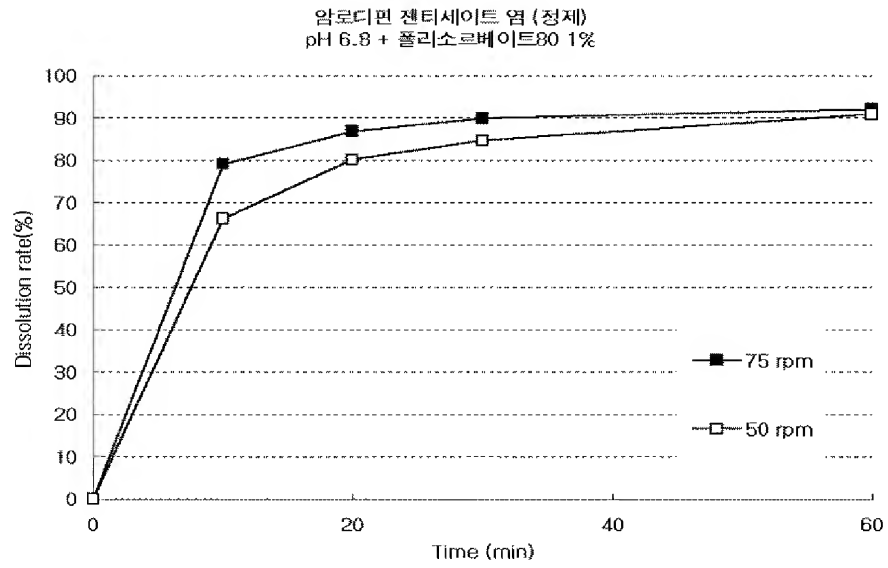


도면13

암로디핀 베실레이트 염
pH 6.8 + 폴리소르베이트80 1%



도면14



도면15

